

**EVALUASI RASIONALITAS PENGGUNAAN ANALGETIK PADA PASIEN
OSTEOARTHRITIS PANGGUL DENGAN *TOTAL HIP REPLACEMENT* DI
RS ORTOPEDI PROF. DR. R. SOEHARSO SURAKARTA TAHUN 2017**



Disusun sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Studi Strata I pada Fakultas Farmasi

Oleh :

BINTARI WITA ALIFIAH

K100140075

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
2018**

HALAMAN PERSETUJUAN

**EVALUASI RASIONALITAS PENGGUNAAN ANALGETIK PADA PASIEN
OSTEOARTHRITIS PANGGUL DENGAN *TOTAL HIP REPLACEMENT* DI
RS ORTOPEDI PROF. DR. R. SOEHARSO SURAKARTA TAHUN 2017**

PUBLIKASI ILMIAH

oleh :

BINTARI WITA ALIFIAH

K100140075

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji oleh:

Dosen Pembimbing



Ambar Yunita Nugraheni, M. Sc., Apt

NIK. 671

HALAMAN PENGESAHAN

**EVALUASI RASIONALITAS PENGGUNAAN ANALGETIK PADA PASIEN
OSTEOARTHRITIS PANGGUL DENGAN *TOTAL HIP REPLACEMENT* DI**

HALAMAN PENGESAHAN

**EVALUASI RASIONALITAS PENGGUNAAN ANALGETIK PADA PASIEN
OSTEOARTHRITIS PANGGUL DENGAN *TOTAL HIP REPLACEMENT* DI
RS ORTOPEDI PROF. DR. R. SOEHARSO SURAKARTA TAHUN 2017**

OLEH

BINTARI WITA ALIFIAH

K 100 140 075

**Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
Fakultas Farmasi
Universitas Muhammadiyah Surakarta
Pada hari Kamis, 19 Juli 2018
dan dinyatakan telah memenuhi syarat**

Dewan Penguji:

1. Ika Trisharyanti DK., M.Farm., Apt. (.....) (Ketua Dewan Penguji)
2. Dra. Nurul Mutmainah, M.Si., Apt. (.....) (Anggota I Dewan Penguji)
3. Ambar Yunita N., M.Sc., Apt. (.....) (Anggota II Dewan Penguji)



Dekan,

Azis Saifudin, Ph.D., Apt.

NIK. 956

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam naskah publikasi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila kelak terbukti ada ketidakbenaran dalam pernyataan saya di atas, maka akan saya pertanggungjawabkan sepenuhnya.

Surakarta, 19 Juli 2018

Penulis



BINTARI WITA ALIFIAH

K100140075

EVALUASI RASIONALITAS PENGGUNAAN ANALGETIK PADA PASIEN OSTEOARTHRITIS PANGGUL DENGAN *TOTAL HIP REPLACEMENT* DI RS ORTOPEDI PROF. DR. R. SOEHARSO SURAKARTA TAHUN 2017

Abstrak

Osteoarthritis merupakan penyakit sendi degeneratif yang terjadi secara progresif lambat ditandai dengan adanya kerusakan tulang rawan sendi. Osteoarthritis panggul merupakan penyakit dimana proporsi kejadiannya rendah yang dapat beresiko terkena osteoarthritis panggul seumur hidup sebesar 25%. Operasi penggantian panggul total mampu meredakan rasa sakit dan kekakuan pada sendi panggul serta memiliki efek yang sangat baik dalam peningkatan kualitas hidup. Nyeri sering ditemui pada pasien setelah mengalami operasi. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui rasionalitas penggunaan analgetik pada pasien pasca operasi osteoarthritis panggul di RS Ortopedi Prof. Dr. R. Soeharso Surakarta Tahun 2017 dilihat dari ketepatan indikasi, pasien, obat, dan dosis. Jenis penelitian non-eksperimental dengan pengambilan data secara retrospektif dari data rekam medis menggunakan metode *purposive sampling*. Kriteria inklusi yaitu pasien rawat inap yang terdiagnosis osteoarthritis panggul dengan THR (*Total Hip Replacement*) dan menerima terapi analgetik pada periode tahun 2017 dengan data rekam medik yang lengkap. Data dianalisis secara deskriptif berdasarkan pedoman WHO (1996), BNF 74 (2017), Dipiro 7ed (2008), DIH (2008), dan IONI (2008). Hasil analisis tepat indikasi (100%), tepat pasien (100%), tepat obat (55,56%), dan tepat dosis (44,44%). Penggunaan obat analgetik pasca operasi yang rasional didapatkan hasil ketorolac injeksi (11,11%), paracetamol infus (13,89%), dan novalgin injeksi (2,78%).

Kata kunci : osteoarthritis panggul, *Total Hip Replacement*, analgetik pasca operasi, evaluasi rasionalitas.

Abstract

Osteoarthritis is a degenerative joint disease that occurs progressively with joint cartilage. Hip osteoarthritis is a disease in which the proportion of occurrence is low which may be at risk for life by 25%. Total hip replacement surgery can relieve pain and stiffness in the hip joint and has a very good effect on improving quality of life. Pain is common in patients after surgery. The purpose of this study was to determine the rationality of analgesic use in postoperative hip osteoarthritis patients at Orthopedic Hospital Prof. Dr. R. Soeharso Surakarta in 2017, in terms of the accuracy of the indication, patient, medication, and dosage. Type of non-experimental research with retrospective data retrieval from medical record data using purposive sampling method. Inclusion criteria were inpatients diagnosed with hip osteoarthritis with THR (*Total Hip Replacement*) and received analgesic therapy in the period of 2017 with complete medical record data. Data were analyzed directly by WHO (1996), BNF 74 (2017), Dipiro 7ed (2008), DIH (2008), and IONI (2008). The results of the analysis are right indication (100%), right patient (100%), right medication (55.56%), and right dose (44.44%). The use of rational postoperative analgesic drugs obtained by the results of ketorolac injections (11.11%), paracetamol infusion (13.89%), and novalgin injection (2.78%).

Keywords: osteoarthritis of hip, Total Hip Replacement, analgesic post operative, evaluation of rationality.

1. PENDAHULUAN

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit sendi degeneratif yang terjadi secara progresif lambat ditandai dengan adanya kerusakan tulang rawan sendi dan sendi diarthrodial. Menurut *World Health Organization* (WHO) 2013, diperkirakan 10% hingga 15% dari jumlah orang dewasa dengan usia diatas 60 tahun memiliki tingkat OA tertentu, dengan prevalensi wanita lebih tinggi dibandingkan pria. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013, prevalensi penyakit sendi di Indonesia berdasar diagnosis atau gejala 24,7 persen dengan angka kejadian tertinggi di Nusa Tenggara Timur 33,1 persen, sedangkan prevalensi penyakit sendi di Jawa Tengah berdasar diagnosis atau gejala 25,5 persen. Menurut IRA (2014), usia > 65 tahun menunjukkan 50% yang memiliki gambaran osteoarthritis dengan prevalensi 10% pria dan 18% wanita yang menunjukkan gejala klinis osteoarthritis, sedangkan sekitar 10% mengalami disabilitas akibat osteoarthritis.

Bagian yang paling sering terkena OA adalah tulang punggung, panggul, lutut, dan pergelangan kaki (Soeroso *et al.*, 2014). Prevalensi terjadinya masing-masing antara lain panggul (5,5%), lutut (7,1%), dan tangan (4,3%) (Grottle *et al.*, 2008). Osteoarthritis panggul merupakan penyakit dimana proporsi kejadiannya rendah yang dapat beresiko seumur hidup sebesar 25% (Murphy *et al.*, 2010). Hasil penelitian menunjukkan bahwa osteoarthritis panggul dan lutut memiliki keterkaitan mengenai peningkatan angka mortalitas (Nuesch *et al.*, 2011). Pada ekstremitas bawah, panggul merupakan bagian sendi yang dipengaruhi oleh osteoarthritis paling umum kedua setelah lutut (Pereira *et al.*, 2011). Gejala osteoarthritis panggul seperti nyeri dapat menyebabkan cacat fungsional hingga berpengaruh terhadap kualitas hidup (Jakobsson and Hallberg, 2006).

Menurut IRA (2014), gejala osteoarthritis panggul seperti nyeri saat berdiri, nyeri seringkali dirasakan pada pantat dan area selangkangan, bahkan nyeri dapat dirasakan hingga lutut. Nyeri di panggul atau kaki akan menghalangi dalam melakukan aktivitas sehari-hari, sehingga penggantian panggul total dapat dipertimbangkan. Penggantian panggul total merupakan operasi untuk mengganti bagian panggul yang rusak. Operasi ini mampu meredakan rasa sakit dan kekakuan pada sendi panggul. Penggantian panggul total memiliki efek yang sangat baik dalam peningkatan kualitas hidup (TCOSC, 2013).

Nyeri seringkali ditemui pada pasien akibat dari trauma setelah mengalami operasi maupun karena penyakit dideritanya (Shankariah *et al.*, 2012). Nyeri akut pasca operasi seharusnya tidak boleh sampai dirasakan pasien karena akan mengganggu penyembuhan pasien secara menyeluruh. Nyeri pasca operasi pada umumnya terjadi karena adanya kerusakan jaringan yang tidak dapat

dihindari hingga mengakibatkan perubahan pada sistem saraf perifer dan sistem saraf pusat (Sinatra *et al.*, 2009). Tatalaksana nyeri pasien pasca operasi bersifat subyektif, terutama pada pasien pasca operasi ortopedi yang merasakan nyeri secara signifikan (Michael *et al.*, 2010). Variasi intensitas dan durasi nyeri pasca operasi sesuai berdasar tingkat kerusakan jaringan. Analgetik yang inadekuat dapat memicu timbulnya komplikasi pada proses penyembuhan, fungsi imun, dan disfungsi autonom. Nyeri berkepanjangan dan tidak mendapat pengatasan dengan baik juga dapat memicu nyeri kronis yang sangat sulit ditangani. Hal lain yang dapat terjadi adalah meningkatnya penderitaan pasien, risiko komplikasi pasca operasi, lama rawat inap di rumah sakit, dan peningkatan biaya rumah sakit (Jessica and Charles, 2008).

Hasil penelitian yang dilakukan Ardianti (2017) mengenai evaluasi penggunaan analgetik pada pasien pasca laparatomi apendisitis perforasi di bangsal bedah RSUP. Dr. M. Djamil Padang, terdapat 6 pola penggunaan analgetik yaitu ketorolac injeksi 73,81%, tramadol injeksi 16,67%, selanjutnya ketorolac injeksi (4 hari) dilanjutkan tramadol injeksi, ketorolac injeksi kombinasi ketoprofen suppost, parasetamol injeksi kombinasi tramadol injeksi, ketorolac injeksi (2 hari) dilanjutkan parasetamol masing-masing 1%. Penggunaan analgetik terbanyak adalah ketorolac injeksi yaitu 73,81%. Hasil evaluasi penggunaan analgetik adalah tepat indikasi 100%, tepat pasien 100 %, tepat dosis 100%, tepat cara dan lama pemberian 100% pada ketorolac injeksi, ketoprofen suppost, parasetamol injeksi. Terdapat 66,67% yang tidak tepat cara dan lama pemberian pada tramadol injeksi, ketidak tepatan pemilihan obat adalah 47,62%. Berdasarkan uraian di atas, maka diperlukan peran farmasis untuk melakukan evaluasi dalam penggunaan obat analgetik pada pasien osteoarthritis panggul dengan *Total Hip Replacement* guna tercapainya terapi yang rasional dengan memperhatikan kondisi maupun penyakit penyerta pada pasien. RS Ortopedi Prof. Dr. R. Soeharso Surakarta dipilih sebagai tempat dilakukannya penelitian karena merupakan rumah sakit khusus tulang yang ada di daerah Surakarta.

2. METODE

- a. Penelitian ini merupakan penelitian non-eksperimental. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif dari data rekam medis dengan data penggunaan obat analgetik pada pasien osteoarthritis panggul dengan *Total Hip Replacement* menggunakan metode *purposive sampling* dan analisis secara deskriptif.

b. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah:

- 1) Pasien rawat inap RS Ortopedi Prof. Dr. R. Soeharso Surakarta yang terdiagnosis osteoarthritis panggul dengan *Total Hip Replacement* dan menerima terapi analgetik pasca operasi pada periode tahun 2017.
- 2) Data rekam medik pasien lengkap meliputi identitas pasien (nama, usia, dan jenis kelamin), diagnosis utama dan diagnosis penyerta, kriteria obat (nama obat, besaran dosis, frekuensi, dan rute pemberian) yang digunakan pasien, dan data laboratorium serum kreatinin.

c. Alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah:

- 1) Alat yang digunakan adalah lembar pengumpulan data, pedoman *Three Step Analgesic Ladder* dari WHO (1996), BNF (*British National Formulary*) edisi 74 (2017), *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach* 7ed (2008), *Drug Informatorium Handbook* (2008), dan Informatorium Obat Nasional Indonesia (2008) untuk analisis rasionalitas penggunaan analgetik pada pasien osteoarthritis panggul dengan *Total Hip Replacement*.
- 2) Bahan yang digunakan adalah data rekam medik pada pasien rawat inap osteoarthritis panggul dengan *Total Hip Replacement* di RS Ortopedi Prof. Dr. R. Soeharso Surakarta tahun 2017 yang berisikan identitas pasien (nama, usia, dan jenis kelamin), diagnosis utama dan diagnosis penyerta, kriteria obat (nama obat, besaran dosis, frekuensi, dan rute pemberian) yang digunakan pasien, dan data laboratorium serum kreatinin.

d. Analisis Data

Data yang telah terkumpul dilakukan pengolahan secara deskriptif dengan menghitung persentase tepat indikasi, tepat pasien, tepat obat, dan tepat dosis.

$$1) \text{ Tepat indikasi} = \frac{\text{jumlah kasus tepat indikasi}}{\text{jumlah total kasus}} \times 100\% \quad (1)$$

$$2) \text{ Tepat pasien} = \frac{\text{jumlah kasus tepat pasien}}{\text{jumlah total kasus}} \times 100\% \quad (2)$$

$$3) \text{ Tepat obat} = \frac{\text{jumlah kasus tepat obat}}{\text{jumlah total kasus}} \times 100\% \quad (3)$$

$$4) \text{ Tepat dosis} = \frac{\text{jumlah kasus tepat dosis}}{\text{jumlah total kasus}} \times 100\% \quad (4)$$

Ketepatan rasionalitas secara keseluruhan dapat dihitung menggunakan rumus:

$$\text{Rasionalitas terapi} = \frac{\text{jumlah kasus rasional}}{\text{jumlah total sampel}} \times 100\% \quad (5)$$

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Populasi pasien rawat inap osteoarthritis panggul dengan *Total Hip Replacement* di RS Ortopedi Prof. Dr. R. Soeharso Surakarta periode tahun 2017 sebanyak 41 pasien. Sampel pada penelitian yang memenuhi kriteria inklusi yaitu sebanyak 36 pasien dan 5 pasien masuk ke dalam kriteria eksklusi dikarenakan data rekam medik pasien tidak ada atau data rekam medik tidak lengkap.

a. Karakteristik Subyek Penelitian dan Jenis Osteoarthritis Panggul

Karakteristik pasien pasca operasi osteoarthritis panggul di RS Ortopedi Prof. Dr. R. Soeharso Surakarta tahun 2017 dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik pasien osteoarthritis panggul dengan *Total Hip Replacement* di RS Ortopedi Prof. Dr. R. Soeharso Surakarta tahun 2017

Kategori Umur Berdasarkan WHO	Rentang Umur (th)	Jenis Kelamin		Jumlah Pasien	Persentase % (n=36)
		Laki-laki	Perempuan		
Anak dibawah umur	0 – 17	0	0	0	0
Pemuda	18 – 65	13	16	29	80,56
Setengah baya	66 – 79	2	5	7	19,44
Orang tua	80 – 99	0	0	0	0
Orang tua usia panjang	100 ke atas	0	0	0	0
TOTAL		19	21	36	100

Berdasarkan tabel 1, diperoleh karakteristik subyek penelitian meliputi usia dan jenis kelamin dapat dikatakan bahwa pasien osteoarthritis panggul banyak terjadi pada usia pemuda dengan rentang umur 18 – 65 tahun. Jenis kelamin perempuan kejadiannya lebih banyak dibandingkan dengan jenis kelamin laki-laki. Menurut Departemen Kesehatan (2006), karakteristik usia dan jenis kelamin terutama perempuan termasuk dalam faktor resiko utama terjadinya osteoarthritis. Usia < 45 tahun kejadiannya lebih banyak pada laki-laki, sedangkan usia > 45 tahun lebih banyak terjadi pada perempuan. Kejadian tersebut berkaitan dengan faktor hormonal terutama pada perempuan yang telah menopause dimana terdapat penurunan hormon estrogen, sehingga mempengaruhi penurunan kepadatan tulang dan sendi (Sudoyo *et al.*, 2009). Salah satu fungsi dari hormon estrogen yaitu untuk membantu sintesis kondrosit dalam matriks tulang. Jika estrogen menurun, maka sintesis kondrosit juga menurun yang mengakibatkan sintesis proteoglikan dan kolagen ikut menurun sedangkan aktifitas lisosom meningkat. Hal tersebut yang menyebabkan osteoarthritis banyak terjadi pada wanita (Reksoprodjo, 2005).

Tabel 2. Karakteristik jenis osteoarthritis panggul pada pasien dengan *Total Hip Replacement* di RS Ortopedi Prof. Dr. R. Soeharso Surakarta tahun 2017

No	Jenis Osteoarthritis Panggul	Jumlah Pasien	Persentase % (n=36)
1	OA hip primer unilateral	24	66,67
2	OA hip primer bilateral	6	16,67
3	OA hip <i>post-traumatic</i> unilateral	3	8,33
4	OA hip sekunder unilateral lain	3	8,33
TOTAL		36	100

Berdasarkan tabel 2, jenis osteoarthritis panggul yang banyak terjadi adalah jenis primer unilateral dengan jumlah persentase (66,67%). Osteoarthritis primer (idiopatik) merupakan tipe osteoarthritis yang paling umum terjadi, namun penyebab kejadiannya tidak diketahui. Osteoarthritis sekunder penyebabnya dapat diketahui seperti rheumatoid atau radang sendi lain, adanya trauma, gangguan metabolisme atau endokrin, dan faktor bawaan (Buys and Elliott, 2008).

Tabel 3. Karakteristik penyakit penyerta pasien osteoarthritis panggul dengan *Total Hip Replacement* di RS Ortopedi Prof. Dr. R. Soeharso Surakarta tahun 2017

No	Jenis Penyakit Penyerta	Jumlah Pasien	Persentase % (n=36)
1	Tanpa penyakit penyerta	20	55,56
2	Hipertensi	7	19,44
3	Diabetes mellitus	3	8,33
4	Gangguan jantung	3	8,33
5	Asam urat	1	2,78
6	Asma	1	2,78
7	Hipertiroid	1	2,78
TOTAL		36	100

Pasien osteoarthritis panggul yang menjadi subyek penelitian sebanyak 20 (55,56%) pasien tidak memiliki penyakit penyerta (tabel 3). Penyakit penyerta yang paling banyak terjadi yaitu hipertensi (19,44%). Penyakit penyerta seperti hipertensi, diabetes mellitus, gangguan jantung, asam urat, asma, dan hipertiroid tidak dikontraindikasikan dalam pengobatan analgetik pasca operasi osteoarthritis panggul. Efek samping seperti hipertensi yang ditimbulkan dalam penggunaan ketorolac dan fentanyl sebesar ($> 1 - 10\%$). Penggunaan ketorolac perlu perhatian dan monitoring seperti nyeri kepala, nyeri gastrointestinal, dispepsia ataupun rasa mual selama penggunaannya. Penggunaan fentanyl perlu monitoring adanya edema, konstipasi, mual dan muntah, serta dalam penggunaan paracetamol perlu monitoring adanya hepatotoksisitas (Lacy *et al.*, 2008).

b. Gejala dan Keluhan Pada Pasien Osteoarthritis Panggul

Hasil penelitian yang didapatkan, seluruh pasien osteoarthritis panggul mengeluhkan adanya nyeri pada pangkal paha keduanya ataupun salah satunya, baik kanan maupun kiri. Nyeri yang dirasakan oleh pasien tersebut juga dirasakan ketika berjalan dengan frekuensi yang berbeda-beda, seperti hilang timbul, terus-menerus, ataupun dalam beberapa menit saja. Hal tersebut sesuai menurut IRA (2014) bahwa gejala osteoarthritis panggul yaitu nyeri saat berdiri, nyeri seringkali dirasakan pada pantat dan area selangkangan, bahkan nyeri dapat dirasakan hingga lutut.

Tabel 4. Karakteristik pasien osteoarthritis panggul dengan *Total Hip Replacement* di RS Ortopedi Prof. Dr. R. Soeharso Surakarta tahun 2017 berdasar intensitas nyeri

No	Intensitas Nyeri	Jumlah Pasien	Persentase % (n=36)
1	Nyeri ringan	15	41,67
2	Nyeri sedang	20	55,56
3	Nyeri berat	1	2,78
TOTAL		36	100

Nyeri yang dirasakan oleh pasien apabila dilihat dari skala nyeri (tabel 4), mayoritas pasien merasakan nyeri sedang dengan skala 4-7. Pasien yang menjalani *Total Hip Replacement* umumnya merasakan nyeri sedang (skala 4-7), meskipun ada beberapa yang merasakan nyeri ringan (skala 0-3) ataupun nyeri berat (8-10) (ESRA, 2005).

c. Karakteristik Obat Analgetik yang Digunakan Pasien Osteoarthritis Panggul Dengan *Total Hip Replacement*

Pasien yang mengalami nyeri pasca operasi umumnya dikarenakan adanya kerusakan jaringan yang tidak dapat dihindari (Sinatra *et al.*, 2009). Analgetik menjadi obat pilihan utama untuk meminimalisir nyeri yang dirasakan pasien (Carris *et al.*, 2016). Analgetik yang inadekuat dapat memicu timbulnya komplikasi pasca operasi, lama rawat inap di rumah sakit, dan peningkatan biaya rumah sakit (Jessica and Charles, 2008). Jenis analgetik yang digunakan pasien dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Jenis analgetik yang digunakan pasien osteoarthritis panggul dengan *Total Hip Replacement* di RS Ortopedi Prof. Dr. R. Soeharso Surakarta tahun 2017

Penggunaan	Jenis Analgetik	Jumlah Pasien	Persentase % (n=36)
Tunggal	Ketorolac injeksi	19	52,78
	Paracetamol infus	7	19,44
	Novalgine injeksi	1	2,78

Penggunaan	Jenis Analgetik	Jumlah Pasien	Persentase % (n=36)
Kombinasi	Ketorolac injeksi + fentanyl injeksi	4	11,11
	Paracetamol infus + fentanyl injeksi	3	8,33
	Ketorolac injeksi + fentanyl injeksi + paracetamol infus	2	5,56
	TOTAL	36	100

Berdasarkan tabel 5, analgetik yang diberikan untuk pengobatan osteoarthritis panggul ada 4 jenis obat, yaitu:

1) Ketorolac injeksi

Ketorolac tromethamine merupakan obat golongan OAINS yang digunakan untuk terapi nyeri *post-op* (pasca operasi) (Setyono, 2009). Durasi penggunaan maksimum baik oral atau injeksi adalah 5 hari untuk mencegah terjadinya nyeri abdomen dan ulserasi (Lacy *et al.*, 2008). Data pada tabel 5 menunjukkan bahwa penggunaan ketorolac injeksi tunggal sebanyak 19 pasien, kombinasi ketorolac injeksi dengan fentanyl sebanyak 4 pasien, dan kombinasi ketorolac injeksi dengan fentanyl dengan paracetamol infus sebanyak 2 pasien. Hal tersebut menunjukkan bahwa sebagian besar pasien osteoarthritis panggul menggunakan ketorolac injeksi sebagai terapi nyeri pasca operasi.

2) Paracetamol infus

Penggunaan paracetamol infus tunggal sebagai terapi pasca operasi osteoarthritis panggul sebanyak 7 pasien, kombinasi paracetamol infus dengan fentanyl sebanyak 3 pasien, dan kombinasi paracetamol infus dengan fentanyl dengan ketorolac injeksi sebanyak 2 pasien. Paracetamol infus dapat dijadikan terapi alternatif pada pasien yang memiliki kegagalan dalam menerima paracetamol atau OAINS oral, pasien yang membutuhkan terapi nyeri atau penurunan suhu dengan cepat, dan pasien yang mengalami reaksi sensitivitas pada golongan analgetik lain seperti OAINS (CDK, 2013).

3) Fentanyl injeksi

Fentanyl termasuk dalam golongan analgetik opioid yang memiliki efek lebih kuat daripada morfin (Nurrochmad *et al.*, 2004). Fentanyl digunakan sebelum tindakan anestesi dan harus diberikan dengan hati-hati karena dapat menimbulkan depresi pernafasan hingga pasca operasi serta kekakuan otot (Royal Pharmaceutical Society, 2017).

4) Metampiron injeksi

Penggunaan metampiron (novalgin injeksi) pada kasus ini sebanyak 1 pasien (tabel 5). Metampiron (antalgin) termasuk dalam obat analgetik-antipiretik. Obat ini memiliki efek samping pada darah yang fatal seperti agranulositosis dan leukopenia sehingga sejak 1980-an ditarik peredarannya di beberapa negara, namun masih beredar di Indonesia sebagai zat tunggal atau kombinasi dengan vitamin. Bila timbul borok kecil di mulut, nyeri tenggorokan atau demam (tanda-tanda agranulositosis), pengobatan harus dihentikan (Tjay dan Rahardja, 2015).

d. Evaluasi Rasionalitas Penggunaan Obat Analgetik Pada Pasien Pasca Operasi Osteoarthritis di RS Ortopedi Prof. Dr. R. Soeharso Surakarta Tahun 2017

Menurut Kementerian Kesehatan RI (2011), penggunaan obat dikatakan rasional jika memenuhi kriteria seperti tepat indikasi, tepat pasien, tepat obat, dan tepat dosis.

1) Tepat Indikasi

Tepat indikasi yang dimaksudkan adalah penggunaan obat dikatakan rasional jika obat diberikan untuk diagnosis dan gejala yang tepat sehingga sesuai dengan indikasi yang seharusnya (Kemenkes, 2011). Berdasarkan analisis tepat indikasi didapatkan hasil 100%. Hasil dikatakan tepat indikasi karena obat analgetik tersebut sesuai untuk indikasi nyeri pasca operasi (*Royal Pharmaceutical Society*, 2017). Data yang tercantum pada rekam medik menunjukkan bahwa pasien mengalami nyeri setelah operasi dan perlu mendapatkan analgetik untuk mengurangi nyeri yang ditimbulkan. Hal tersebut sesuai bahwa pemberian analgetik dan juga dikombinasikan dengan terapi non-farmakologi seperti berlatih berdiri dan berjalan dengan alat bantu jalan atau tongkat (TCOSC, 2013).

2) Tepat Pasien

Tepat pasien yang dimaksudkan adalah penggunaan obat mempertimbangkan apakah ada kontraindikasi atau kondisi-kondisi khusus, misalkan adanya penyakit penyerta seperti hipertensi, gangguan jantung, atau gangguan pernafasan pada pasien (Kemenkes, 2011). Hasil penelitian ini didapatkan dari sejumlah 36 pasien keseluruhan obat yang digunakan tepat pasien, artinya pada parameter ketepatan pasien didapatkan hasil 100%. Penggunaan OAINS pada pasien dengan hipertensi tidak termasuk kontraindikasi, namun perlu perhatian dan monitoring seperti nyeri kepala, nyeri gastrointestinal, dispepsia ataupun rasa mual selama penggunaannya (Lacy *et al.*, 2008). Pasien dikatakan kontraindikasi dengan OAINS apabila memiliki riwayat pendarahan gastrointestinal, riwayat atau sedang mengalami ulserasi gastrointestinal, gangguan koagulasi dan gagal jantung berat, sedangkan dikatakan kontraindikasi dengan opioid apabila mengalami hipersensitivitas terhadap opioid (*Royal Pharmaceutical Society*, 2017).

3) Tepat Obat

Tepat obat adalah obat yang dipilih harus memiliki efek terapi sesuai dengan spektrum penyakit, dimana obat tersebut memiliki efek terapi dengan efek samping yang ditimbulkan dapat ditoleransi (Kemenkes, 2011). Penentuan analgetik yang akan diberikan diawali dengan mengukur skala nyeri pada pasien (1-10) dengan menggunakan *Pain Rating Scale*. Nyeri dikategorikan sebagai nyeri ringan ketika berada pada skala 1-3, nyeri sedang berada pada skala 4-6, dan nyeri berat berada pada skala 7-10 (TCOSC, 2013). Penilaian skala nyeri ini digunakan untuk mengukur intensitas nyeri dilihat dari sejauh mana pasien mampu untuk berkomunikasi dan mengekspresikan nyeri yang dirasakan (ESRA, 2005).

Tabel 6. Persentase tepat obat pasien osteoarthritis panggul dengan *Total Hip Replacement* di RS Ortopedi Prof. Dr. R. Soeharso Surakarta tahun 2017

Parameter	Standar WHO (1996)	Nama Obat	Jumlah Pasien	Persentase % (n=36)
Tepat obat	Step 1 / nyeri ringan (skala 1-3) : Non-opioid dengan atau tanpa adjuvant	Nyeri ringan (skala 0-3) : Ketorolac inj	7	19,44
		Paracetamol inf	5	13,89
		Novalgin inj	1	2,78
	Step 2 / nyeri sedang (skala 4-6) : Opioid untuk nyeri ringan hingga sedang dengan atau tanpa non-opioid dengan atau tanpa adjuvant	Nyeri sedang (skala 4-6) : Paracetamol inf + fentanyl inj	3	8,33
		Ketorolac inj + fentanyl inj	2	5,56
		Ketorolac inj + fentanyl inj + paracetamol inf	2	5,56
	Step 3 / nyeri berat (skala 7-10) : Opioid untuk nyeri sedang hingga berat dengan atau tanpa non-opioid dengan atau tanpa adjuvant			
	TOTAL			20
Tidak tepat obat	Step 1 / nyeri ringan (skala 1-3) : Non-opioid dengan atau tanpa adjuvant	Nyeri ringan (skala 0-3) : Ketorolac inj + fentanyl inj	2	5,56
	Step 2 / nyeri sedang (skala 4-6) : Opioid untuk nyeri ringan hingga sedang dengan atau tanpa non-opioid dengan atau tanpa adjuvant	Nyeri sedang (skala 4-6) : Ketorolac inj	11	30,56
		Paracetamol inf	2	5,56

Parameter	Standar WHO (1996)	Nama Obat	Jumlah Pasien	Persentase % (n=36)
Tidak tepat obat	Step 3 / nyeri berat (skala 7-10) : Opioid untuk nyeri sedang hingga berat dengan atau tanpa non-opioid dengan atau tanpa adjuvant	Nyeri berat (skala 7-10) : Ketorolac inj	1	2,78
TOTAL			16	44,44

Penggunaan analgetik pasca operasi didapatkan hasil 55,56% dengan persentase terbesar pada skala nyeri ringan yaitu ketorolac injeksi tunggal 19,44%, nyeri sedang yaitu kombinasi paracetamol infus dengan fentanyl 8,33%. Analgetik pasca operasi memiliki manfaat mampu mengurangi morbiditas, mortalitas, dan biaya pasca operasi (NPC, 2001). Paracetamol dapat dijadikan terapi tambahan ketorolac pada pasca operasi karena menunjukkan efek penurunan intensitas nyeri lebih cepat daripada ketorolac tunggal (Santoso *et al.*, 2016). Penanganan nyeri pasca operasi umumnya menggunakan analgetik multimodal seperti golongan opioid, OAINS, dan adjuvant (Shankariah *et al.*, 2012). Penanganan nyeri akut yang ringan dapat diberikan OAINS dan paracetamol, pada nyeri akut sedang menggunakan NSAID, opioid lemah, dan adjuvant. Sedangkan untuk nyeri yang berat menggunakan opioid kuat seperti morfin dan dikombinasi dengan NSAID disertai adjuvant (Sinatra *et al.*, 2009). Analgetik multimodal sering menjadi pilihan untuk mencapai efek terapi yang adekuat dengan efek samping yang minimal dalam kombinasi lebih dari satu analgetik (Holdcroft and Jaggar, 2005).

4) Tepat Dosis

Besaran dosis, frekuensi, dan rute pemberian obat sangat berpengaruh terhadap efek terapeutik obat. Pemberian dosis yang berlebihan, khususnya untuk obat dengan rentang terapi yang sempit akan sangat beresiko timbulnya efek samping. Sebaliknya dosis yang terlalu kecil tidak akan menjamin tercapainya kadar terapi yang diharapkan (Kemenkes, 2011).

Tabel 7. Persentase tepat dosis pasien osteoarthritis panggul dengan *Total Hip Replacement* di RS Ortopedi Prof. Dr. R. Soeharso Surakarta tahun 2017

Parameter	Standar BNF 74 (2017), Dipiro 7ed (2008), DIH (2008), IONI (2008)	Obat yang Digunakan	Jumlah Pasien	Persentase % (n=36)
Tepat dosis	Ketorolac inj : Dosis awal 10 mg, kemudian 10 – 30 mg tiap 4 – 6 jam. Dewasa (BB < 50 kg) dan lansia maksimal 60 mg/hari. Dewasa (BB > 50 kg) maksimal 90 mg/hari.	Step 1 / nyeri ringan (skala 1-3) :		
		Ketorolac injeksi 30 mg 3x1	3	8,33
		Ketorolac injeksi 30 mg 2x1	1	2,78
		Paracetamol inf 1 g/100 mL 2x1	3	8,33

Parameter	Standar BNF 74 (2017), Dipiro 7ed (2008), DIH (2008), IONI (2008)	Obat yang Digunakan	Jumlah Pasien	Persentase % (n=36)
Tepat dosis	Fentanyl inj : 25-50 mcg/jam, maksimal 720 mcg/hari.	Paracetamol inf 1 g/100 mL 3x1	2	5,56
		Novalgin inj 1 g/2 mL 3x1	1	2,78
	Paracetamol inf : <u>Dewasa</u> (BB < 50 kg) 15 mg/kg tiap 4 – 6 jam, maksimal 60 mg/kg/hari. <u>Dewasa (BB > 50 kg)</u> 1 g tiap 4– 6 jam, maksimal 4 g/hari.	Step 2 / nyeri sedang (skala 4-6) :		
		Ketorolac injeksi 30 mg 3x1	1	2,78
		Ketorolac injeksi 30 mg 2x1	2	5,56
	Novalgin inj (Metampiron) : Dosis lazim 500 mg/L tiap 6-8 jam sekali	Paracetamol inf 1 g/100 mL 2x1	1	2,78
		Paracetamol inf 1 g/100 mL 3x1	1	2,78
		Step 3 / nyeri berat (skala 7-10) :		
		Ketorolac injeksi 30 mg 2x1	1	2,78
	TOTAL			16

Tabel 8. Persentase tidak tepat dosis pasien osteoarthritis panggul dengan *Total Hip Replacement* di RS Ortopedi Prof. Dr. R. Soeharso Surakarta tahun 2017

Parameter	Standar BNF 74 (2017), Dipiro 7ed (2008), DIH (2008), IONI (2008)	Kategori	Obat yang Digunakan	Jumlah Pasien	Persentase % (n=36)
Tidak tepat dosis	Ketorolac inj : Dosis awal 10 mg, kemudian 10 – 30 mg tiap 4 – 6 jam. <u>Dewasa</u> (BB < 50 kg) dan lansia maksimal 60 mg/hari. <u>Dewasa (BB > 50 kg)</u> maksimal 90 mg/hari.	Dosis berlebih pada lansia	Step 1 / nyeri ringan (skala 1-3) :		
			Ketorolac inj 30 mg 3x1	3	8,33
			Step 2 / nyeri sedang (skala 4-6) :		
			Ketorolac inj 30 mg 3x1	8	22,22
	Fentanyl inj : 25-50 mcg/jam, maksimal 720 mcg/hari.				
	Paracetamol inf : <u>Dewasa</u> (BB < 50 kg) 15 mg/kg tiap 4 – 6 jam, maksimal 60 mg/kg/hari. <u>Dewasa</u> (BB > 50 kg) 1 g tiap 4– 6 jam, maksimal 4 g/hari.				

Parameter	Standar BNF 74 (2017), Dipiro 7ed (2008), DIH (2008), IONI (2008)	Kategori	Obat yang Digunakan	Jumlah Pasien	Persentase % (n=36)
Tidak tepat dosis	Ketorolac inj : Dosis awal 10 mg, kemudian 10 – 30 mg tiap 4 – 6 jam. <u>Dewasa</u> (BB < 50 kg) dan lansia maksimal 60 mg/hari. <u>Dewasa (BB > 50 kg)</u> maksimal 90 mg/hari. Fentanyl inj : 25-50 mcg/jam, maksimal 720 mcg/hari. Paracetamol inf : <u>Dewasa</u> (BB < 50 kg) 15 mg/kg tiap 4 – 6 jam, maksimal 60 mg/kg/hari. <u>Dewasa</u> (BB > 50 kg) 1 g tiap 4– 6 jam, maksimal 4 g/hari.	Dosis kurang	Step 2 / nyeri sedang (skala 4-6) : Paracetamol inf 1 g/100 mL 2x1 + fentanyl inj 10 mcg 1x1 (<i>underdose</i>) Paracetamol inf 1 g/100 mL 2x1 + fentanyl inj 10 mcg 2x1 (<i>underdose</i>) Ketorolac inj 30 mg 2x1 + fentanyl inj 10 mcg 1x1 (<i>underdose</i>) + paracetamol inf 1 g/100 mL 3x1	2	5,56
				1	2,78
				1	2,78
		Dosis berlebih pada lansia – dosis kurang	Step 1 / nyeri ringan (skala 1-3) : Ketorolac inj 30 mg 3x1 (<i>lansia-overdose</i>) + fentanyl 10 mcg 1x1 (<i>underdose</i>)	2	5,56
			Step 2 / nyeri sedang (skala 4-6) : Ketorolac inj 30 mg 3x1 (<i>lansia - overdose</i>) + fentanyl inj 10 mcg 1x1 (<i>underdose</i>)	2	5,56
			Ketorolac inj 30 mg 3x1 (<i>lansia - overdose</i>) + fentanyl inj 10 mcg 1x1 (<i>underdose</i>) + paracetamol inf 1 g/100 mL 2x1	1	2,78
TOTAL			20	55,56	

Hasil analisis dan perhitungan ketepatan obat analgetik pasca operasi (tabel 7) didapatkan hasil sebesar (44,44%), sedangkan untuk persentase tidak tepat obat (tabel 8) kategori dosis berlebih pada lansia sebesar (30,55%), dosis kurang sebesar (11,12%), dan dosis berlebih pada lansia-dosis kurang sebesar (13,90%). Dosis yang kurang dapat menyebabkan tidak tercapainya efek terapi yang diinginkan untuk meminimalisir rasa nyeri yang dirasakan, serta dosis berlebih akan menyebabkan terjadinya efek samping yang tidak diinginkan (Kemenkes, 2011). Analgetik yang inadkuat dapat memicu timbulnya komplikasi pasca operasi, lama rawat inap di rumah sakit, dan peningkatan biaya rumah sakit (Jessica and Charles, 2008).

5) Rasionalitas

Obat dapat dikatakan rasional apabila memenuhi kriteria tepat indikasi, tepat pasien, tepat obat, dan tepat dosis (Kemenkes, 2011).

Tabel 9. Persentase penggunaan obat analgetik yang rasional pada pasien osteoarthritis panggul dengan *Total Hip Replacement* di RS Ortopedi Prof. Dr. R. Soeharso Surakarta tahun 2017

No	Obat yang Digunakan	Jumlah Pasien	Persentase % (n=36)
	Step 1 / nyeri ringan (skala 1-3)		
1	Ketorolac injeksi 30 mg 3x1	3	8,33
2	Ketorolac injeksi 30 mg 2x1	1	2,78
3	Paracetamol infus 1 g/100 mL 2x1	3	8,33
4	Paracetamol infus 1 g/100 mL 3x1	2	5,56
5	Novalgin injeksi 1 g/2 mL 3x1	1	2,78
TOTAL		10	27,78

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui rasionalitas penggunaan analgetik pada pasien osteoarthritis panggul dengan *Total Hip Replacement* di RS Ortopedi Prof. Dr. R. Soeharso Surakarta tahun 2017. Hasil analisis rasionalitas didapatkan hasil 27,78%. Persentase yang didapatkan tiap penggunaan obat adalah ketorolac injeksi (11,11%), paracetamol infus (13,89%), dan novalgin injeksi (2,78%).

4. PENUTUP

a. Kesimpulan

Penggunaan analgetik pada pasien pasca operasi osteoarthritis panggul di RS Ortopedi Prof. Dr. R. Soeharso Surakarta tahun 2017 didapatkan hasil dari analisis ketepatan tepat indikasi (100%), tepat pasien (100%), tepat obat (55,56%), dan tepat dosis (44,44%). Persentase rasionalitas terapi analgetik pasca operasi osteoarthritis panggul sebesar (27,78%). Penggunaan obat analgetik pasca operasi yang rasional menunjukkan hasil ketorolac injeksi (11,11%), paracetamol infus (13,89%), dan novalgin injeksi (2,78%).

b. Kelemahan Penelitian

Evaluasi belum mempertimbangkan data fungsi hati untuk penggunaan paracetamol dikarenakan tidak ada data yang tersedia di rekam medis.

DAFTAR PUSTAKA

- Ardianti, M., 2017, Evaluasi Penggunaan Analgetik Pada Pasien Pasca Laparatomi Apendisitis Perforasi di Bangsal Bedah RSUP. Dr. M. Djamil Padang, *Tesis*, Program Pascasarjana Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Padang.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kemenkes RI, 2013, *Risikesdas 2013*, Jakarta.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, 2008, *Informatorium Obat Nasional Indonesia*, Sagung Seto, Jakarta.
- Baumann, T.J., and Strickland, J., 2008, *Pain Management*, Dalam Dipiro, J. T., et al., eds. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach 7ed*, The Mc Graw Hill Companies, New York.
- Buys, L.M., and Elliott, M.E., 2008, *Osteoarthritis*, Dalam Dipiro, J. T., et al., eds. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach 7ed*, The Mc Graw Hill Companies, New York.
- Carris, N., Smith, S. M., Gums, J. G., 2016, *Osteoarthritis*, Dalam Dipiro, J. T., et al., eds. *Pharmacotherapy Principles & Practice Fourth Edition*, The Mc Graw Hill Companies, New York.
- CDK (Cermin Dunia Kedokteran), 2013, Peranan Paracetamol Infus Dalam Tata Laksana Nyeri Pascaoperasi, *Info Produk*, Gedung KALBE Cempaka Putih, Jakarta.
- Departemen Kesehatan, 2006, *Pharmaceutical Care Untuk Pasien Penyakit Arthritis Rematik*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- ESRA (*European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy*), 2005, *Postoperative Pain Management-Good Clinical Practice*, The Wong-Baker Faces Pain Rating Scale is from Hockenbury MJ, Wilson D, Winkelstein ML. *Wong's Essentials of Paediatric Nursing*, Ed 7, St Louis.
- Grottle, M., Hagen, H. B., Natvig, B., Dahl, F. A., Rvien, T. K., J., 2008, Prevalence and burden of osteoarthritis: results from a population survey in Norway, *The Journal of Rheumatology*, 35(4), 677-684.
- Holdcroft, A., Jaggar, S., 2005, *Core Topics in Pain*. Cambridge University Press.
- Indonesian Rheumatology Assosiation, 2014, *Diagnosis dan Tatalaksana Osteoarthritis*, Indonesia.
- Jakobsson, U., Hallberg, I. R., 2006, Quality of life among older adults with osteoarthritis: an explorative study, *Journal of Gerontological Nursing*, 51-60.
- Jessica, A. L., Charles, E. S., 2008, Anesthesia for Orthopedic Trauma, Dalam *Orthopedic Surgery*, Diterjemahkan oleh Dr Zaid Al-Aubaidi, Case Western Reserve University School of Medicine Department of Anesthesia, MetroHealth Medical Center, Cleveland USA.
- Kemenkes RI, 2011, *Modul Penggunaan Obat Rasional*, Kementerian Kesehatan RI, Jakarta.
- Lacy, Charles F., et al., 2008, *Drug Information Handbook 17th Edition*, American Pharmacists Association, Lexi-Comp, Hudson, Ohio.

- Michael, R., Anderson, Christina, L. J., James, C. W., Meg, A. R., 2010, Anesthesia for patients undergoing orthopedic oncologic surgeries, *Journal of Clinical Anesthesia* 22, 565–572.
- Murphy, L. B., Helmick, C. G., Schwartz, T. A., Renner, J. B., Tudor, G., Koch, G.G., Dragomir, A. D., Kalsbeek, W. D., Luta, G., Jordan, J. M., 2010, One in four people may develop symptomatic hip osteoarthritis in his or her lifetime, *Osteoarthritis and Cartilage* 18, 1372-1379.
- NPC (National Pharmaceutical Council), 2001, *Pain: Current Understanding of Assessment, Management, and Treatment*, Amerika.
- Nuesch, E., Dieppe, P., Reichenbach, S., Williams, S., Iff, S., Juni, P., 2011, All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study, *BMJ*, 342:d1165.
- Nurrochmad, A., Masahiko, O., Narita, M., dan Suzuki, T., 2004, Keuntungan fentanyl untuk pengobatan nyeri: Studi tentang profil farmakologi dan efek sampingnya, *Majalah Farmasi Indonesia*, 15(4), 185–193.
- Pereira, D., Peleteiro, B., Araujo, J., Branco, J., Santos, R. A., Ramos, E., 2011, The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review, *Osteoarthritis and Cartilage* 19, 1270-1285.
- Reksoprodjo, 2005, *Kumpulan Kuliah Ilmu Bedah*, Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Royal Pharmaceutical Society, 2017, *British National Formulary 74 Edition*, Tavistock Square, London WC1H 9JP, United Kingdom.
- Santoso, A., Huwae, T. E. CJ., Idha, A., Suprpti, B., 2016, Efek Penambahan Parasetamol Pada Terapi Ketorolak Terhadap Nyeri Akut Pascaoperasi Orthopedi, *Artikel Ilmiah*, Program Studi Magister Farmasi Klinik Universitas Airlangga, Surabaya.
- Setyono, K. C., 2009, Pengaruh Ketorolac Intravena dan Deksketoprofen Intravena Sebagai Analgesia Pascabedah Terhadap Waktu Pendarahan, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.
- Shankariah, M., Mishra, M., Kamath, R. A., 2012, Tramadol vs Ketorolac in The Treatments of Post Operative Pain Following Maxillofacial Surgery, *Journal Maxillofac Oral Surgery*, 11(3), 264–270.
- Sinatra, R., Ginsberg, B., Viscusi, E., Casasola, O., 2009, *Acute Pain Management*, Cambridge University Press.
- Soeroso, J., Isbagio, H., Kalim, H., Broto, R., Pramudyo, R., 2014, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Edisi 6, Internal Publishing, Jakarta.
- Sudoyo, A., Setiyohadi, B., Alwi, I., 2009, *Osteoarthritis dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, jilid III edisi V, Interna Publishing, Jakarta.
- TCOSC (*The Center Orthopedic and Spine Care*), 2013, *A Total Hip Replacement Surgery Handbook*, St. Joseph's Hospital, New York.

- Tjay, T.H. dan Rahardja, K., 2015, *Obat-Obat Penting: Khasiat, Penggunaan, dan Efek-efek Sampingnya Edisi 7*, Penerbit PT Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia, Jakarta.
- World Health Organization, 2013, *Department of Chronic Diseases and Health Promotion*. Terdapat di: <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/> [Diakses pada 11 September 2017].
- World Health Organization, 1996, *Cancer pain relief: with a guide to opioid availability, 2nd ed.* Geneva: World Health Organization. Terdapat di <http://www.who.int/iris/handle/10665/37896> [Diakses pada 24 Juli 2018].